

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Dezember 2000 (07.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/73170 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B65D 83/14**,
B21D 51/24, C22C 30/00, 38/44, 38/42

[AR/AR]; Avenida Libertador 8320 5° "E", AR-1429 Capital Federal Buenos Aires (AR). **LOSTRITTO, Richard, Thomas** [US/US]; 9100 Bannister Lane, Gaithersburg, MD 20879-1844 (US).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/04662**

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. Mai 2000 (24.05.2000)

(74) Anwalt: **LAUDIEN, Dieter**; Boehringer Ingelheim GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 24 098.1 26. Mai 1999 (26.05.1999) **DE**

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:

— *Mit internationalem Recherchenbericht.*

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **NAGEL, Juergen** [DE/DE]; Gebrueder Baruch Strasse 46, D-55543 Bad Kreuznach (DE). **HOELZ, Hubert** [DE/DE]; Am Sonnenhang, D-55413 Oberheimbach (DE). **VEGA, Julio, César**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 00/73170 A1

(54) Title: **SPECIAL STEEL CANISTER FOR PROPELLANT-OPERATED DOSING AEROSOLS**

(54) Bezeichnung: **EDELSTAHLKANISTER FÜR TREIBGASBETRIEBENE DOSIERAEROSOLE**

(57) Abstract: The invention relates to a corrosion-resistant special steel canister for propellant-containing aerosol formulations and used in propellant-driven inhalators.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft korrosionsbeständige Edelstahlkanister für treibmittelhaltige Aerosolformulierungen zur Verwendung in treibgasbetriebenen Inhalatoren.

Edelstahlkanister für treibgasbetriebene Dosieraerosole

Die vorliegende Erfindung betrifft korrosionsbeständige Edelstahlkanister für treibmittelhaltige Aerosolformulierungen zur Verwendung in treibgasbetriebenen Inhalatoren.

5

Hintergrund der Erfindung

In treibmittelbetriebenen Inhalatoren werden die Wirkstoffe zusammen mit dem Treibmittel in patronenähnlichen Kanistern gelagert. Diese Kanister bestehen in der Regel aus einem Aluminiumbehälter, der mit einer Ventiltasse aus Aluminium verschlossen ist, in die ein Ventil eingebettet ist. Ein solcher Kanister kann dann wie eine Patrone in den Inhalator eingeführt und verbleibt dort entweder permanent oder wird nach Gebrauch gegen eine neue Patrone ausgetauscht. Seitdem Anfang der 90er Jahre auf der Konferenz von Rio de Janeiro Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW, CFC) wegen ihrer Ozon-zerstörenden Eigenschaften weltweit geächtet wurden, wird als Alternative die Verwendung von Fluorkohlenwasserstoffen (FKW, HFA) für die Verwendung in treibmittelbetriebenen Inhalatoren angestrebt. Die zur Zeit vielversprechendsten Vertreter sind TG 134a (1,1,2,2-Tetrafluorethan) und TG 227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan). Dementsprechend müssen die bestehenden Applikationssysteme für die inhalative Therapie auf FCKW-freie Treibmittel umgestellt werden und neue Applikationssysteme und Wirkstoff-Formulierung entwickelt werden.

Überraschenderweise hat sich herausgestellt, daß Aluminiumkanister gegenüber Arzneistoff-Formulierungen mit Fluorkohlenwasserstoffen als Treibmittel nicht immer beständig sind, sondern in Abhängigkeit der Zusammensetzung der Formulierungen ein hohes Korrosionsrisiko aufweisen. Dies gilt insbesondere für Formulierungen, in denen Elektrolyte und/oder freie Ionen, besonders freie Halogenide vorliegen. In diesen Fällen wird das Aluminium angegriffen, so daß Aluminium als Mantelmaterial für die Kanister nicht verwendet werden kann. Ähnliche Unbeständigkeiten der Aluminiumkanister bei der Verwendung von Fluorkohlenwasserstoffen als Treibmittel werden beobachtet, wenn die Formulierungen saure oder basische Bestandteile enthalten, z.B. in Form der Wirkstoffe, der Zusatzstoffe, als Stabilisatoren, Surfactants, Geschmacksverstärker, Antioxidantien u.ä.

30

Beschreibung der Erfindung

Es ist eine der Aufgaben der vorliegenden Erfindung, einen Kanister für treibmittelbetriebene Inhalatoren zu schaffen, der korrosionsbeständig ist gegenüber Wirkstoff-Formulierungen für die Inhalationstherapie mit einem Fluorkohlenwasserstoff als Treibmittel, der für die
5 Verarbeitung und für den Gebrauch eine ausreichende Druck- und Bruchfestigkeit besitzt, der die Qualität der aufzubewahrenden Formulierungen gewährleistet und die anderen aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile überwindet.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, einen Kanister für treibmittelbetriebene
10 Inhalatoren zu schaffen, dessen Behälter aus einem einzigen in sich homogenen Material besteht.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Kanister bestehend aus einem Behälter und einer Ventiltasse mit Ventil, bei denen zumindest der Behälter aus bestimmten
15 Edelstahllegierungen besteht, die erfindungsgemäße Aufgabe lösen. Diese Legierungen beinhalten als Bestandteile Chrom (Cr), Nickel (Ni), Molybdän (Mo), Eisen (Fe) und Kohlenstoff (C). Solche Legierungen können zusätzlich Kupfer (Cu), Mangan (Mn) und Silicium (Si) enthalten. Bevorzugt besteht der Behälter aus einer der unten beschriebenen Legierungen.

20

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung eines derartigen Behälters bzw. Kanisters, bestehend aus einem Behälter und einer Ventiltasse mit Ventil in treibmittelbetriebenen Dosieraerosolen (Inhalatoren) und ein Verfahren zur Herstellung derselben.

25 Im folgenden wird die Erfindung anhand der Figuren 1 und 2 näher besprochen.

Fig. 1 zeigt den Kanister bestehend aus Behälter (2), Ventiltasse (8) und das Ventil (9) im Querschnitt.

Fig. 2 zeigt eine weitere Ausführungsform der Ventiltasse (8) und des Ventils (9) im
30 Querschnitt.

Figur 1 zeigt den erfindungsgemäßen Kanister (1) im Querschnitt. Der Kanister (1) besteht aus einem Behälter (2) zur Aufnahme der Arzneistoff-Formulierung und einer Ventiltasse (8)

mit Ventil (9). Die Form und Dimension des Kanisters entspricht den aus dem Stand der Technik bekannten Aluminiumkanistern.

Der erfindungsgemäße Behälter (2) besteht aus einer Legierung mit einem Anteil an

- 5 Eisen von 40,0 – 53,0%,
Nickel 23,0 – 28,0%,
Chrom 19,0 – 23,0%,
Molybdän 4,0 – 5,0%,
Mangan 0,0 – 2,0%,
- 10 Kupfer 1,0 - 2,0%,
Silicium 0,0 - 1,0%,
Phosphor 0,0 - 0,045%,
Schwefel 0,0 - 0,035% und
Kohlenstoff 0,0 - 0,020%.
- 15 Bei dieser Legierung handelt es sich um eine Legierung gemäß der Werkstoffnummer 1.4539 der Stahl-Eisen-Liste des Vereins deutscher Eisenhüttenleute.

Eine bevorzugte Legierung dieser Art weist folgende Zusammensetzung auf:

- Chrom 19,0 - 21,0%,
- 20 Nickel 24,0 – 26,0%,
Molybdän 4,0 – 5,0%,
Kupfer 1,0 – 2,0%,
Mangan bis zu 2,0%,
Silicium bis zu 0,5% und
- 25 Kohlenstoff bis zu 0,02%, wobei der restliche Bestandteil im wesentlichen Eisen ist.

In einer nahezu identischen Alternativlegierung ist der Molybdängehalt auf 4,5-5,0% eingeschränkt.

- 30 In einer alternativen Ausführungsform besteht der erfindungsgemäße Behälter (2) aus einer Legierung gemäß der Werkstoffnummer 1.4404 der Stahl-Eisen-Liste des Vereins deutscher Eisenhüttenleute.

Die Zusammensetzung der Legierung ist:

Eisen von 60,0 – 72,0%,
Nickel 9,0 – 13,0%,
Chrom 17,0 – 21,0%,
Molybdän 2,0 – 3,0%,
5 Mangan 0,0 – 1,5%,
Silicium 0,0 - 1,5%,
Phosphor 0,0 - 0,04%,
Schwefel 0,0 - 0,04% und
Kohlenstoff 0 – 0,03%.

10

Eine weitere Ausführungsform des Behälters besteht aus einer Legierung der folgenden Zusammensetzung:

Chrom 16,5 – 18,5 %,
Nickel 11,0 – 14,0%,
15 Molybdän 2,0 – 2,5%,
Kohlenstoff maximal 0,03% und Eisen als restlichem Bestandteil.

Die genannten Legierungen sind derart, daß sie gegenüber verschiedenen verflüssigten Fluorkohlenwasserstoffen wie TG 134a (1,1,1,3-Tetrafluorkohlenwasserstoff) und TG 227
20 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) korrosionsbeständig sind. Dazu zählen Treibgasformulierungen mit für die inhalative Therapie geeigneten Wirkstoffe, Surfactants, Co-Solventien, Stabilisatoren, Komplexbildnern, Geschmackskorrigentien, Antioxidantien, Salzen, Säuren, Basen oder Elektrolyten, wie beispielsweise Hydroxidionen, Cyanidionen und/oder Halogenidanionen wie Fluorid, Chlorid, Bromid oder Jodid.

25

Der Behälter (2) wird aus einem Mantel gebildet, der aus einer der oben beschriebenen Legierungen besteht. Der Behälter (2) weist vier verschiedene Zonen auf: den plan oder konkav nach innen gewölbten Boden (3), einen zylinderförmigen Bereich (4), der im oberen Drittel in den sich verjüngenden Hals (5) übergeht und schließlich in dem Wulst (6) endet, der
30 die Öffnung (7) des Behälters umrandet.

Die Wandstärke des Behälters (2) beträgt in einer bevorzugten Ausführungsform zwischen 0,1 und 0,5 mm, bevorzugt zwischen 0,15 und 0,35 mm, ganz besonders bevorzugt ca. 0,19 bis 3,0 mm.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform hält der Behälter (2) einem Berstdruck von mehr als 30000 hPa aus, bevorzugt mehr als 100000 hPa, ganz besonders bevorzugt mehr als 200000 hPa. Das Gewicht des Behälters (2) beträgt in einer bevorzugten Ausführungsform 5-15 g, in einer anderen 7 – 10 g und in wieder einer anderen 7,9 – 8,7 g. In einer gleichfalls bevorzugten Ausführungsform weist der Behälter (2) ein Volumen von 5 bis 50 ml auf.
- 10 Andere Behälter weisen ein Volumen von 10 bis 20 ml und wieder andere von ca. 15 - 18 ml auf.

Im verschlossenen Zustand ist der Behälter (2) nach dem Befüllen mit der Arzneistoff-Formulierung und dem Treibmittel mit der Ventiltasse (8) dicht verschlossen.

15

In einer Ausführungsform besteht die Ventiltasse (8) ebenfalls aus korrosionsbeständigem Material. Bevorzugt handelt es sich dabei um die oben für den Behälter beschriebene Legierung und/oder Kunststoffmaterialien von geeigneter pharmazeutischer Qualität.

- 20 In einer anderen Ausführungsform besteht die Ventiltasse (8) aus Aluminium. In diesem Fall sind die Dichtung (10) und/oder das Ventil (9) derart ausgebildet, daß die Ventiltasse (8) selbst mit der im Inneren des Behälters befindlichen Flüssigkeit nicht in Berührung kommen kann.

- 25 Eine bevorzugte Ausführungsform der Ventiltasse (8) betrifft eine gemäß der GB 2324121, auf die hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird.

- Im geschlossenen Zustand des Kanisters umcrimpt die Ventiltasse (8) den Behälter (2) an dessen Wulst (6). In bevorzugten Ausführungsformen dichtet eine Dichtung (10) die
- 30 Ventiltasse (8) gegenüber dem Wulst (6) ab. Die Dichtung kann dabei ringförmig oder scheibenförmig sein. Bevorzugt ist sie scheibenförmig. Sie kann aus den aus dem Stand der Technik bekannten Materialien bestehen, die für die Verwendung von Arzneimittel-Formulierungen mit Fluorkohlenwasserstoffen als Treibmittel geeignet sind. Beispielsweise

eigen sich hierfür Thermoplaste, Elastomere, Materialien wie Neopren, Isobutylen, Isopren, Butyl-Kautschuk, Buna-Kautschuk, Nitril-Kautschuk, Copolymere aus Ethylen und Propylen, Terpolymere aus Ethylen, Propylen und einem Dien, beispielsweise Butadien, oder fluorierte Polymere. Bevorzugtes Material sind Ethylen/Propylen-Dien-Terpolymere (EPDM).

5

Auf der zum Inneren des Behälters zugewandten Seite der Ventiltasse (8) ist ein Ventil (9) so ausgebildet, daß der Ventilstamm (12) durch die Ventiltasse (8) hindurch auf die andere Seite geht. Das Ventil (9) sitzt abdichtend in der zentralen Öffnung der Dichtung (10). Dichtung (10) und Ventil (9) zusammen dichten dabei die Ventiltasse (8) gegenüber dem

10 Behälterinneren ab, so daß diese mit der Flüssigkeit in dem Behälter (2) nicht in Berührung kommen kann.

Das Ventil (9) ist derart aufgebaut, daß jedes Element, das mit der Flüssigkeit im Inneren des Behälters (2) in Berührung kommen kann, aus einem gegenüber dieser Flüssigkeit

15 korrosionsbeständigem Material besteht. Zu diesen Elementen gehören beispielsweise die Feder oder Federn (11), der Ventilstamm (12), der durch die Öffnung (17) der Ventiltasse (8) von innen nach außen ragt, die Dosierkammer (13) und der Körper des Ventils (14). Die Feder (11) besteht aus Stahl, bevorzugt einem Edelstahl. Die weiteren Elemente des Ventils (9) können beispielsweise aus Stahl, der oben beschriebenen Legierung und/oder einem
20 Kunststoff bestehen. Die Elemente (12), (13), und (14) bestehen bevorzugt aus einem Kunststoff, besonders bevorzugt aus einem Polyester, ganz besonders bevorzugt aus Polybutylenterephthalat.

Wie in Figur 1 dargestellt können eine oder mehrere weitere Dichtungen, z.B. die Dichtungen
25 (15) und/oder (16), ausgebildet sein, die ein Entweichen von Flüssigkeit oder Gas aus dem Inneren des Behälters nach außen verhindern. Die Dichtung(en) kann (können) dabei auch so angeordnet sein, daß die Flüssigkeit im Inneren des Behälters außer mit der (den) Dichtung(en) selbst nur mit dem Behältermantel und dem Ventil in Kontakt kommt.

30 Die Dichtung (15) dichtet den optional vertikal beweglichen Ventilstamm an der Stelle ab, an der er die Ventiltasse (8) durchstößt. Die Dichtung (16) dichtet den Ventilstamm (12) im Inneren des Ventils gegenüber dem Ventilkörper (14) und/oder der Dosierkammer (13) ab. Damit verhindern die Dichtungen (15) und (16), daß eine Flüssigkeit oder ein Gas aus dem

Inneren des Behälters entlang dem Außenmantel des Ventilstamms aus dem Kanister entweichen kann, bzw. über diesen Weg mit der Ventiltasse in Berührung kommt. Die Dichtungen (15) und (16) können aus dem gleichen Material wie die Dichtung (10) aufgebaut sein, bevorzugt einem Ethylen/Propylen-Dien-Terpolymer.

5

In einer Ausführungsform, bei der die Ventiltasse (8) nicht aus Aluminium, sondern aus einem der oben beschriebenen korrosionsbeständigen Materialien besteht, ist es nicht notwendig, daß die Dichtung (10) zusammen mit dem Ventil (9) die Ventiltasse vollständig gegenüber dem Behälterinneren isoliert. Daher ist es in diesem Fall auch nicht notwendig, daß
10 die Dichtung (10) und das Ventil (9) einander abdichtend berühren. Gegebenenfalls besteht ein Spalt zwischen Dichtung (10) und Ventil (9). In einem solchen Fall sitzt die Dichtung (10) z. B. direkt auf der Unterseite der Ventiltasse (8) auf und dichtet den Rand der Ventiltasse (8) gegenüber dem Behälterwulst (6) ab. Die Dichtung (15) dichtet dann die Öffnung (17) in der Ventiltasse (8) gegenüber dem Inneren des Behälters ab.

15

Fig. 2 zeigt eine weitere Ausführungsform der Ventiltasse (8) mit eingebettetem Ventil (9). Diese Ausführungsform ist im großen und ganzen identisch mit der der Figur 1. Der wesentliche Unterschied besteht darin, daß die Dichtung (10) und die Dichtung (16) der Ausführungsform der Figur 2 zu der einen Dichtung (18) zusammengefaßt sind. Dichtung
20 (18) ummantelt die Unterseite des Ventiltellers (18). Sie ist dergestalt, daß der Ventilkörper (14) in der Dichtung eingebettet vorliegt. Der Ventilstamm (12) passiert die Dichtung durch die Öffnung (19), die direkt unterhalb der Öffnung (17) der Ventiltasse (8) liegt. Die Öffnung (19) ist derart dimensioniert, daß sie den Ventilstamm (12) gegen die Ventiltasse (8) abdichtet. Das Dichtungsmaterial für die Dichtung (18) ist identisch mit dem für die Dichtung
25 (10) beschriebenen.

Die Herstellung des erfindungsgemäße Behälters (2) geschieht in Analogie zu den nach aus dem Stand der Technik für Alukanister u.ä. bekannten Verfahren, nach denen der Behälter aus einem Blech des entsprechenden Materials, bzw. der entsprechenden Legierung
30 herausgestanzt wird. Bei der vorliegenden Erfindung wird der Behälter (2) aus einem Blech der oben beschriebenen Legierungen aus Chrom (Cr), Nickel (Ni), Molybdän (Mo), Eisen (Fe) und Kohlenstoff (C) ausgestanzt oder aus einer Legierung, die zusätzlich Kupfer (Cu), Mangan (Mn) und Silicium (Si) enthält.

Der erfindungsgemäße Behälters (2) bzw. Kanister aus Behälters (2) und Ventiltasse (8) mit Ventil (9) ist besonders zur Verwendung mit Fluorkohlenwasserstoff-haltigen Treibgasformulierungen geeignet. Treibgasformulierungen, die bevorzugt zusammen mit der Erfindung verwendet werden können, sind in der WO 94/13262 offenbart, auf die hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird. Daraus besonders bevorzugt sind säurestabilisierte und/oder ethanolischen Treibgasformulierungen mit 1,1,2,2-Tetrafluorethan (TG 134a) und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan (TG 227) als Treibgas, insbesondere solche die Ipatropiumbromid, Oxitropiumbromid, Albuterol, Tiotropiumbromid oder Fenoterol und als Wirkstoff enthalten.

Je nach Wirkstoff sind zum Stabilisieren anorganische und organische Säuren geeignet. Als Beispiele für anorganische Säuren werden neben Halogensäuren und weiteren Mineralsäuren genannt: Schwefelsäure, Salzsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, als Beispiele organischer Säuren Ascorbinsäure oder Zitronensäure. Im Fall von Wirkstoffsalzen sind solche Säuren bevorzugt, deren Anion identisch ist mit dem des Wirkstoffsalzes. Für alle Wirkstoffe und Wirkstoffsalze ist generell Zitronensäure geeignet und auch am stärksten bevorzugt.

Der Gehalt an Säure ist derart, daß der pH-Wert der Formulierung zwischen 1,0 und 7,0, bevorzugt zwischen 2,0 und 5,0 und ganz besonders bevorzugt bei etwa 3,5 liegt. Im Fall von anorganischen Säuren befindet sich der bevorzugte Gehalt an Säure im Bereich von etwa 0,00002 bis 0,01 N. Im Fall von Ascorbinsäure befindet sich der bevorzugte Gehalt in etwa im Bereich von 0,0045 bis 5,0 mg/ml und im Fall der Zitronensäure im Bereich von 0,0039 bis 27,7 mg/ml.

Die Formulierungen können darüber hinaus Ethanol als Co-Solvens enthalten. Die bevorzugte Menge beträgt 1,0 bis 50,0 Gew.% der Formulierung,

Im folgenden sind beispielhaft bevorzugte Formulierungen, die in einer Kanister bzw. einem Behälter der oben beschriebenen Art gelagert werden können, aufgeführt:

Beispiel 1

	Ipatropiumbromid Monohydrat	0,001 – 2,5Gew.%
	Ethanol, absolut	0,001 – 50 Gew.%
	TG 134a	50,0 – 99,0 Gew.%
5	Anorganische Säure	0,01 – 0,00002 Normal
	Wasser	0,0 – 5,0 Gew.%.

Beispiel 2

	Ipatropiumbromid Monohydrat	0,001 – 2,5Gew.%
10	Ethanol, absolut	0,001 – 50 Gew.%
	TG 134a	50,0 – 99,0 Gew.%
	Ascorbinsäure	0,00015 – 5,0 mg/ml
	Wasser (gereinigt)	0,0 – 5,0 Gew.%.

15 Beispiel 3

	Ipatropiumbromid Monohydrat	0,0187 Gew.%
	Ethanol, absolut	15,0000 Gew.%
	TG 134a	84,4773 Gew.%
	Zitronensäure	0,0040 Gew.%
20	Wasser (gereinigt)	0,5000 Gew.%.
	Gesamt	100,0000 Gew.%

Beispiel 4

	Ipatropiumbromid Monohydrat	0,0374 Gew.%
25	Ethanol, absolut	15,0000 Gew.%
	TG 134a	84,4586 Gew.%
	Zitronensäure	0,0040 Gew.%
	Wasser (gereinigt)	0,5000 Gew.%.
	Gesamt	100,0000 Gew.%

30

Beispiel 5

	Ipatropiumbromid Monohydrat	0,0748 Gew.%
	Ethanol, absolut	15,0000 Gew.%

TG 134a	84,4212 Gew.%
Zitronensäure	0,0040 Gew.%
Wasser (gereinigt)	0,5000 Gew.%.
Gesamt	100,0000 Gew.%

5

Beispiel 6

Fenoterol Hydrobromid	0,192 Gew.%
Ethanol, absolut	30,000 Gew.%
TG 134a	67,806 Gew.%
10 Zitronensäure	0,002 Gew.%
Wasser (gereinigt)	2,000 Gew.%.
Gesamt	100,0000 Gew.%

Eine Methode, die Kanister mit der entsprechenden Formulierung zu füllen, können
15 beispielsweise die „Dual Stage Pressure Fill-Methode“, die „Single Stage Cold Fill-Methode“
oder die „Single Stage Pressure Fill-Methode“ sein.

Patentansprüche

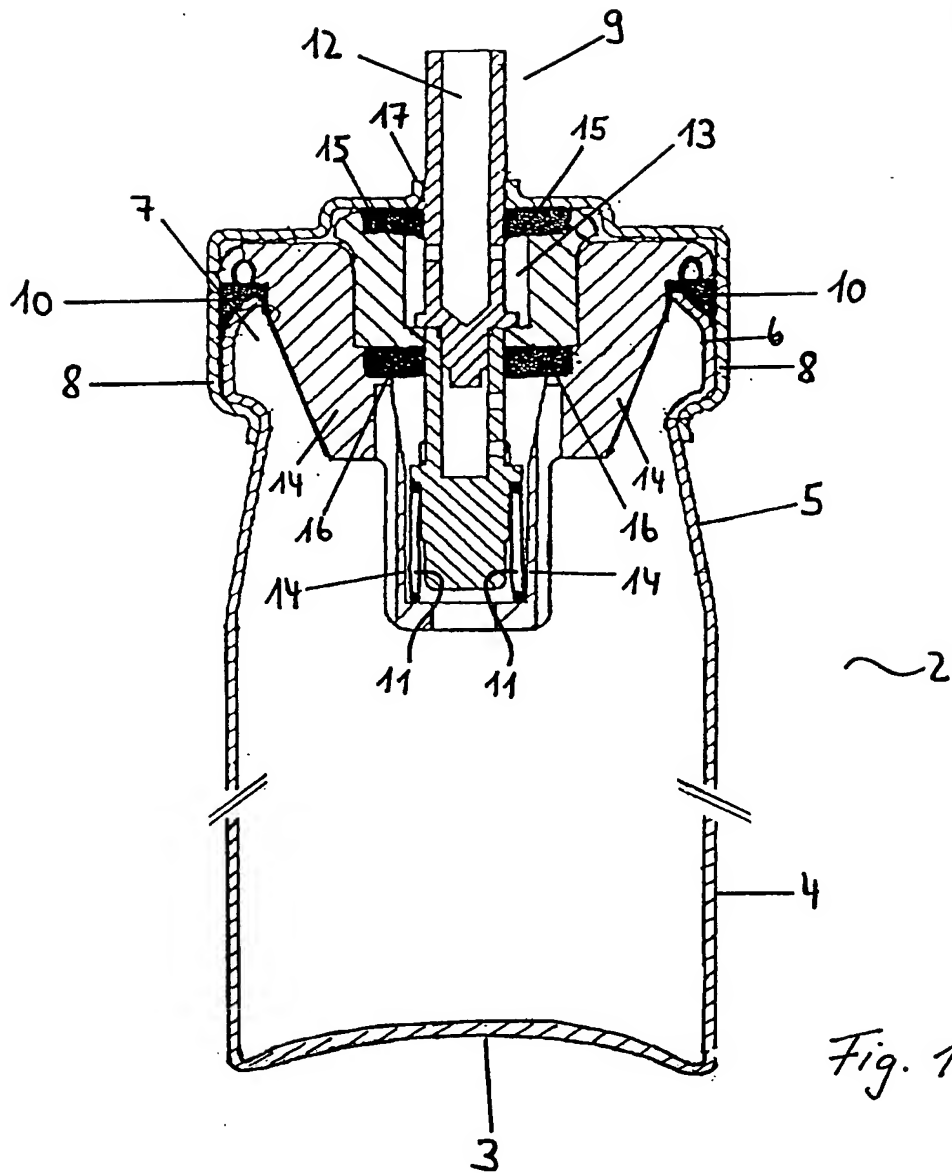
1. Kanister (1) für treibmittelbetriebene Dosierareosole bestehend aus einem Behälter (2) und einer Ventiltasse (8) mit eingebettetem Ventil (9) dadurch gekennzeichnet, daß der
5 Behälter aus einer Legierung mit einem Anteil an Eisen von 40,0 – 53,0%, Nickel 23,0 – 28,0%, Chrom 19,0 – 23,0%, Molybdän 4,0 – 5,0%, Mangan 0,0 – 2,0%, Kupfer 1,0 – 2,0%, Silicium 0,0 – 1,0%, Phosphor 0,0 – 0,045%, Schwefel 0,0 – 0,035% und Kohlenstoff 0,0 – 0,020% besteht.
- 10 2. Kanister nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter aus einer Legierung mit folgender Zusammensetzung besteht Chrom 19,0 – 21,0%, Nickel 24,0 – 26,0%, Molybdän 4,0 – 5,0%, Kupfer 1,0 – 2,0%, Mangan bis zu 2,0%, Silicium bis zu 0,5% und Kohlenstoff bis zu 0,02%, und mit Eisen als im wesentlichen restlichem Bestandteil.
- 15 3. Kanister (1) für treibmittelbetriebene Dosierareosole bestehend aus einem Behälter (2) und einer Ventiltasse (8) mit eingebettetem Ventil (9) dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter aus einer Legierung besteht, die folgende Zusammensetzung aufweist:
Eisen 60,0 – 72,0%, Nickel 9,0 – 13,0%, Chrom 17,0 – 21,0%, Molybdän 2,0 – 3,0%,
Mangan 0,0 – 1,5%, Silicium 0,0 – 1,5%, Phosphor 0,0 – 0,04%, Schwefel 0,0 – 0,04% und
20 Kohlenstoff 0 – 0,03%.
4. Kanister (1) für treibmittelbetriebene Dosierareosole bestehend aus einem Behälter (2) und einer Ventiltasse (8) mit eingebettetem Ventil (9) dadurch gekennzeichnet, daß der
Behälter aus einer Legierung aus 16,5 – 18,5 % Chrom, 11,0 – 14,0% Nickel, 2,0 – 2,5%
25 Molybdän, maximal 0,03% Kohlenstoff und Eisen als restlichem Bestandteil besteht.
5. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ventiltasse
(8) aus Aluminium besteht und mit einer Dichtung (10) und/oder (18) gegenüber dem
Behälterinnenraum verschlossen ist.
- 30 6. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Ventil (9) eine oder mehrere Edelstahlfeder(n) (11), einen Ventilstamm (12), die Dosierkammer (13) und einen Ventilkörper (14) beinhaltet, wobei der Ventilstamm (12), die Dosierkammer

(13) und/oder der Ventilkörper (14) aus Stahl, der Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und/oder einem Kunststoff bestehen.

- 5 7. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Feder(n) (11) aus einem Edelstahl und der Ventilstamm (12), die Dosierkammer (13) und der Körper des Ventils (14) aus Polybutylenterephthalat bestehen.
- 10 8. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Ventilstamm (12) durch eine Dichtung (15) oder (18) gegenüber der Ventiltasse (8) abgedichtet ist.
- 15 9. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Dichtung (10) und/oder Dichtung (15) und/oder Dichtung (18) aus einem Ethylen/Propylen-Dien-Terpolymer besteht (bestehen).
- 20 10. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Ventiltasse (8) aus der gleichen Legierung wie der Behälter (2) besteht.
- 25 11. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter einem Berstdruck von mehr als 30000 hPa, bevorzugt mehr als 100000 hPa standhält.
- 30 12. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter einen Berstdruck von mehr als 200000 hPa standhält.
13. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter eine Wandstärke von 0,1 bis 0,5 mm, bevorzugt 0,15 bis 0,35 mm, aufweist.
14. Kanister nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter eine Wandstärke von 0,19 bis 3,0 mm aufweist.
15. Behälter für einen Kanister (1) für treibmittelbetriebene Dosieraerosole, dadurch gekennzeichnet daß der Behälter aus einer Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 besteht.

16. Behälter nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter einen Berstdruck von mehr als 30000 hPa, bevorzugt mehr als 100000 hPa standhält.
- 5
17. Behälter nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter einen Berstdruck von mehr als 200000 hPa standhält.
18. Behälter nach einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter
- 10 eine Wandstärke von 0,1 bis 0,5 mm, bevorzugt 0,15 bis 0,35 mm, aufweist.
19. Behälter nach einem der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter eine Wandstärke von 0,19 bis 3,0 mm aufweist.
- 15
20. Verwendung eines Kanisters nach den Ansprüchen 1 bis 14 oder eines Behälters nach einem der Ansprüche 15 bis 19 in einem Inhalator und/oder zur Lagerung von Wirkstoffformulierungen, die 1,1,2,2-Tetrafluorethan und/oder 1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan als Treibmittel enthalten.
- 20
21. Verwendung eines Kanisters nach den Ansprüchen 1 bis 14 oder eines Behälters nach einem der Ansprüche 15 bis 19 nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Säure zum Stabilisieren, Ethanol als Co-Solvens und Ipatropiumbromid, Oxitropiumbromid, Tiotropiumbromid, Albuterol oder Fenoterol als Wirkstoff enthält.
- 25
22. Verwendung eines Kanisters nach den Ansprüchen 1 bis 14 oder eines Behälters nach einem der Ansprüche 15 bis 19 nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Säure zum Stabilisieren, Ethanol und Ipatropiumbromid, Oxitropiumbromid oder Tiotropiumbromid als Wirkstoff enthält.
- 30
23. Verwendung eines Kanisters nach den Ansprüchen 1 bis 14 oder eines Behälters nach einem der Ansprüche 15 bis 19 nach Anspruch 20, 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Zitronensäure enthält.

24. Verwendung eines Kanisters nach den Ansprüchen 1 bis 14 oder eines Behälters nach einem der Ansprüche 15 bis 19 nach Anspruch 20, 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine Mineralsäure enthält.
- 5 25. Verwendung eines Kanisters nach den Ansprüchen 1 bis 14 oder eines Behälters nach einem der Ansprüche 15 bis 19 nach Anspruch 20, 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung Salzsäure enthält.
- 10 26. Verfahren zur Herstellung eines Behälters (2) oder eines Kanisters (1) bestehend aus einem Behälter (2) und einer Ventiltasse (8) mit eingebettetem Ventil (9) für treibmittelbetriebene Dosierareosole, dadurch gekennzeichnet, daß der Behälter (2) aus einem Blech herausgestanzt wird, das aus einer Legierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 besteht.



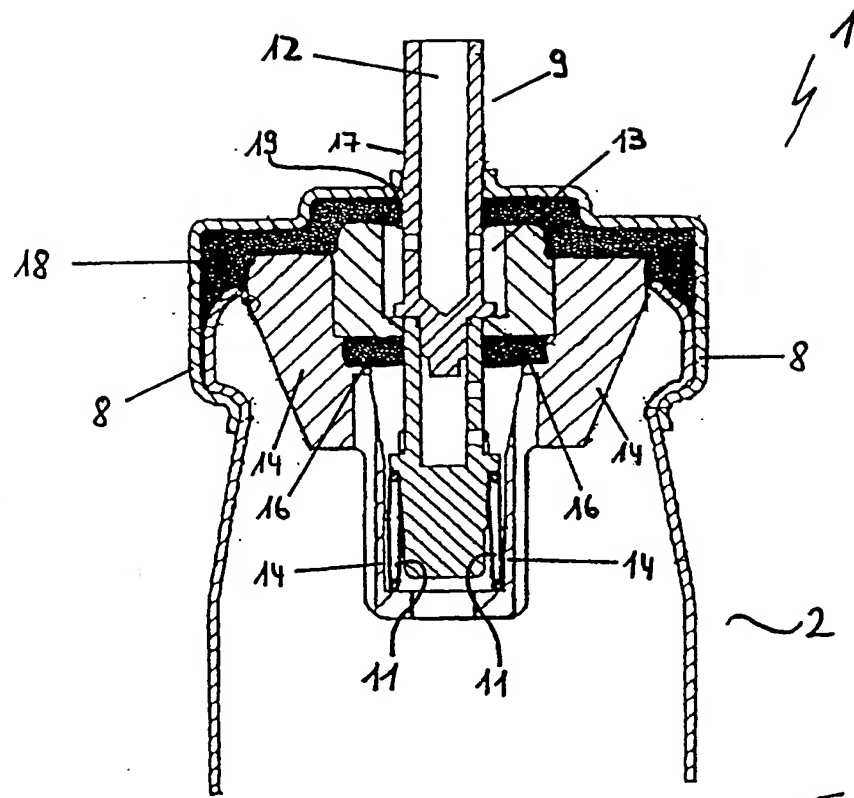


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal / Application No
PCT/EP 00/04662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 B65D83/14 B21D51/24 C22C30/00 C22C38/44 C22C38/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B65D B21D C22C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 41 12 303 A (MINNESOTA MINING & MFG) 22 October 1992 (1992-10-22) claims 1-8 page 2, line 1 -page 5, line 52	1-26
A	US 5 340 838 A (GIDDA JASWANT S ET AL) 23 August 1994 (1994-08-23) column 46, line 5 - line 21	1-26
A	US 5 494 636 A (DUPOIRON FRANCOIS ET AL) 27 February 1996 (1996-02-27) claims 1-14	1-26
A	US 4 888 516 A (DAEGES JOHANNES ET AL) 19 December 1989 (1989-12-19) claims 1-12 column 2, line 1 -column 3, line 23	1-26
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2000

Date of mailing of the international search report

29/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Vlassi, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat I Application No
PCT/EP 00/04662

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 484 (P-1120), 22 October 1990 (1990-10-22) -& JP 02 195543 A (SUMITOMO METAL MINING CO LTD), 2 August 1990 (1990-08-02) abstract</p>	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/04662

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4112303	A	22-10-1992	NONE	
US 5340838	A	23-08-1994	US 5096908 A	17-03-1992
			US 5158956 A	27-10-1992
			US 5258379 A	02-11-1993
			US 5457120 A	10-10-1995
			US 5576352 A	19-11-1996
			US 5594025 A	14-01-1997
			US 5594034 A	14-01-1997
			AT 145553 T	15-12-1996
			AU 640003 B	12-08-1993
			AU 7607991 A	07-11-1991
			CA 2040248 A	05-11-1991
			DE 69123286 D	09-01-1997
			DE 69123286 T	24-04-1997
			DK 455510 T	28-04-1997
			EP 0455510 A	06-11-1991
			ES 2094792 T	01-02-1997
			GR 3022466 T	31-05-1997
			HU 60918 A,B	30-11-1992
			JP 4270219 A	25-09-1992
			KR 182791 B	01-05-1999
			KR 189590 B	01-06-1999
			KR 188373 B	01-06-1999
			KR 188372 B	01-06-1999
			KR 188375 B	01-06-1999
			PH 27223 A	04-05-1993
			ZA 9103363 A	27-01-1993
US 5494636	A	27-02-1996	FR 2711674 A	05-05-1995
			AT 189268 T	15-02-2000
			CA 2118288 A	22-04-1995
			DE 69422772 D	02-03-2000
			DE 69422772 T	08-06-2000
			EP 0649913 A	26-04-1995
			ES 2141808 T	01-04-2000
			FI 944908 A	22-04-1995
			NO 943942 A	24-04-1995
			PT 649913 T	30-06-2000
US 4888516	A	19-12-1989	DE 3724629 A	02-02-1989
			AT 129651 T	15-11-1995
			CA 1307555 A	15-09-1992
			DE 3854634 D	07-12-1995
			EP 0300319 A	25-01-1989
			JP 1051162 A	27-02-1989
			JP 2543493 B	16-10-1996
JP 02195543	A	02-08-1990	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 00/04662

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B65D83/14 B21D51/24 C22C30/00 C22C38/44 C22C38/42

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B65D B21D C22C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 41 12 303 A (MINNESOTA MINING & MFG) 22. Oktober 1992 (1992-10-22) Ansprüche 1-8 Seite 2, Zeile 1 -Seite 5, Zeile 52	1-26
A	US 5 340 838 A (GIDDA JASWANT S ET AL) 23. August 1994 (1994-08-23) Spalte 46, Zeile 5 - Zeile 21	1-26
A	US 5 494 636 A (DUPOIRON FRANCOIS ET AL) 27. Februar 1996 (1996-02-27) Ansprüche 1-14	1-26
A	US 4 888 516 A (DAEGES JOHANNES ET AL) 19. Dezember 1989 (1989-12-19) Ansprüche 1-12 Spalte 2, Zeile 1 -Spalte 3, Zeile 23	1-26
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. August 2000

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

29/08/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Vlassi, E

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 014, no. 484 (P-1120), 22. Oktober 1990 (1990-10-22) -& JP 02 195543 A (SUMITOMO METAL MINING CO LTD), 2. August 1990 (1990-08-02) Zusammenfassung</p>	1-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 00/04662

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 4112303	A	22-10-1992	KEINE		
US 5340838	A	23-08-1994	US	5096908 A	17-03-1992
			US	5158956 A	27-10-1992
			US	5258379 A	02-11-1993
			US	5457120 A	10-10-1995
			US	5576352 A	19-11-1996
			US	5594025 A	14-01-1997
			US	5594034 A	14-01-1997
			AT	145553 T	15-12-1996
			AU	640003 B	12-08-1993
			AU	7607991 A	07-11-1991
			CA	2040248 A	05-11-1991
			DE	69123286 D	09-01-1997
			DE	69123286 T	24-04-1997
			DK	455510 T	28-04-1997
			EP	0455510 A	06-11-1991
			ES	2094792 T	01-02-1997
			GR	3022466 T	31-05-1997
			HU	60918 A, B	30-11-1992
			JP	4270219 A	25-09-1992
			KR	182791 B	01-05-1999
			KR	189590 B	01-06-1999
			KR	188373 B	01-06-1999
			KR	188372 B	01-06-1999
			KR	188375 B	01-06-1999
			PH	27223 A	04-05-1993
			ZA	9103363 A	27-01-1993
US 5494636	A	27-02-1996	FR	2711674 A	05-05-1995
			AT	189268 T	15-02-2000
			CA	2118288 A	22-04-1995
			DE	69422772 D	02-03-2000
			DE	69422772 T	08-06-2000
			EP	0649913 A	26-04-1995
			ES	2141808 T	01-04-2000
			FI	944908 A	22-04-1995
			NO	943942 A	24-04-1995
			PT	649913 T	30-06-2000
US 4888516	A	19-12-1989	DE	3724629 A	02-02-1989
			AT	129651 T	15-11-1995
			CA	1307555 A	15-09-1992
			DE	3854634 D	07-12-1995
			EP	0300319 A	25-01-1989
			JP	1051162 A	27-02-1989
			JP	2543493 B	16-10-1996
JP 02195543	A	02-08-1990	KEINE		